

(3)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 62-019513
(43) Date of publication of application : 28. 01. 1987

(51) Int. Cl. A61K 7/06

(21) Application number : 60-156039 (71) Applicant : SHISEIDO CO LTD
(22) Date of filing : 17. 07. 1985 (72) Inventor : TSUJI YOSHIHARU
NAKAMURA KO
NAKAJIMA KEISUKE

(54) HAIR TONIC

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a hair tonic having excellent hair tonic effect by using a cyclosporin compound as an active component.
CONSTITUTION: The objective hair tonic having excellent hair tonic effect contains a cyclosporin compound known as an immunosuppressive agent, preferably cyclosporin AWD or G, etc., especially cyclosporin A, as an active component in an amount of 0.001W10wt%, preferably 0.01W5wt%. The hair tonic may contain other pharmacologically permissible additives or other drug components, and the mixture is administered transcutaneously by applying or scattering directly to the skin. The amount of the active compound to be applied to man is 0.0001W10mg, preferably 0.001W1mg per 1kg body weight daily, and administered once a day or in 2W4 divided doses.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C) ; 1998, 2000 Japan Patent Office

⑥ 日本国特許庁 (JP) ⑦ 特許出願公開
 ⑧ 公開特許公報 (A) 昭62-19513

⑨ Int.CI.
 A 61 K 7/06

識別記号 廈内整理番号
 7417-4C

⑩ 公開 昭和62年(1987)1月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑪ 発明の名称 髪毛剤

⑫ 特願 昭60-156039
 ⑬ 出願 昭60(1985)7月17日

⑭ 発明者 辻 春 横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ⑮ 発明者 中村 淑 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内
 ⑯ 発明者 中嶋 啓介 横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内
 ⑰ 出願人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
 ⑱ 代理人 弁理士 青木 朗 外4名

明細書

1. 発明の名称
髪毛剤
2. 特許請求の範囲
1. サイクロスボリン類を有効成分とする髪毛剤。
3. 発明の詳細な説明
(産業上の利用分野)
本発明は、新規な髪毛剤に関する。さらに詳しくは、サイクロスボリン類を有効成分とする髪毛剤に関する。

(従来の技術)

従来、発や脱毛の原因としては、(1)毛根、皮脂腺等の器管における男性ホルモンの活性化、(2)毛包への血流量の低下、(3)皮脂の分泌過剰、過酸化物の生成、細菌の繁殖等による頭皮の異常、(4)遺伝的要因、(5)ストレス等による神経症、(6)疾病による二次的なもの、(7)老化、等が考えられている。

このため、従来の髪毛剤には、前記の原因を取

り除いたり、または軽減する作用をもつ化合物が一般に配合されている。例えば、男性ホルモンの活性化を阻害する作用をもつ化合物、または毛包への血流量を増加させる作用をもつ化合物等が配合されている。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、脱毛や発毛の機構は非常に複雑であり、単に男性ホルモンの活性化を阻害したり、毛包の血流量を増加させるだけでは、発や脱毛を充分に防止することはできない。

本発明者は、上記の事情に鑑み、脱毛に対して有効な作用をもつ物質を探求し、優れた髪毛作用をもつ物質を探求した結果、免疫抑制剤として知られていたサイクロスボリン類が、意外にも強力な髪毛作用をもつことを見出した。本発明の目的は、優れた髪毛効果をもつことが新たに見出された物質を含む髪毛剤を提供することにある。

特開昭62-19513(2)

〔問題点を解決するための手段〕

すなわち、本発明はサイクロスボリン類を有効成分とする養毛剤を提供とするものである。以下本発明について更に詳しく説明する。

本発明で使用するサイクロスボリン類は公知の物質であり、免疫抑制作用および抗炎症作用等の薬理作用をもつことは従来から知られている。しかしながら、外用に用途は知られておらず、養毛作用をもつことは勿論知られていない。

本明細書において「サイクロスボリン類」とは、一群の類状ボリ-*N*-メチル化ウンデカペチド類を包括的に指称し、例えばサイクロスボリンA、サイクロスボリンB、サイクロスボリンC、サイクロスボリンD、サイクロスボリンE等、更にはそれらに対応するジヒドロサイクロスボリン類、イソサイクロスボリン類、(D)-セリン-^⑤サイクロスボリン類、(D)-セリン-^⑤ジヒドロサイクロスボリン類、アリルグリシル-^⑥サイクロスボリン類等を挙げることができる。これらは常温で白色の粉末であり、有機溶剤例えばエタノ

ール、メタノール、アセトン、エーテル、酢酸エチル、ベンゼン、クロロホルム等に可溶であるが、水にはほとんど不溶である。

前記のサイクロスボリン類の中では、サイクロスボリンA、サイクロスボリンB、サイクロスオアリンC、サイクロスボリンD、サイクロスボリンE等が好ましく、特にサイクロスボリンAが好ましい。

サイクロスボリン類は、通常、サイクロスボリン類生産能をもつ公知の菌株の培養液から得ることができる。

前記のサイクロスボリン類生産能をもつ菌株としては、例えばトリボクラジウム(*Tolyphocladium*)属、シリンドロカルボン(*Cylindrocarpon*)属、フザリウム(*Fusarium*)属等を挙げることができる。前記のトリボクラジウム属の菌株としては、例えばトリボクラジウム・インフラタム・ガムス(*T. inflatum Gams*)等の菌株を好適に使用することができ、シリンドロカルボン属の菌株としては、例えばシリンドロカルバム・ルシダム(*S. lucidum*)

等の菌株を、そしてフザリウム属の菌株としては、例えばフザリウム・ソラニ(*F. solani*)等の菌株を好適に使用することができる。目的とするサイクロスボリン類は、前記のサイクロスボリン類生産能をもつ菌株の培養液から有機溶剤例えば酢酸エチルまたはクロロホルム等による抽出を行ない、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー等により精製することによって得ることができる。また、本発明においては、特開昭50-89598号、特開昭52-59180号、特開昭53-139789号、特開昭55-55150号、特開昭56-128725号、特開昭57-62210号、特開昭57-63093号、特開昭57-140753号の各公報等に記載された方法によって得られたサイクロスボリン類も使用することができる。

本明細書において「養毛効果」または「養毛作用」とは、脱毛予防、毛生および発毛の促進、ならびに育毛を意味する。

薬剤化

次に、サイクロスボリン類を養毛剤として適用

するための薬剤化について述べる。

本発明の養毛剤は、サイクロスボリン類の他に、臨床に許容することのできる添加剤および他の薬剤を加えた混合物の形で使用する。

前記の添加剤としては、例えば、ヒノキチオール、ヘキサクロロフェン、フェノール、ベンザルコニウムクロリド、セチルビリジニウムクロリド、ウンデシレン酸、トリクロロカルバニリド、およびビチオノール等の抗藻剤、グリチルリチン酸およびそのアンモニウム塩等の誘導体、アラントイシン、メントール等の消炎鎮痛剤、サリチル酸、亞鉛およびその化合物、乳酸およびそのアルキルエスチル等の調剤、オリーブ油、マカデミアナッツ油、スクワラン等の動植物油、流動パラフィンに代わられる炭化水素油、イソプロピルミリスティート、セチルイソオクタノエート、2-エチルヘキシルパルミテート等のエスチル油、ミツロウ、カルナバロウ等のワックス類、高级脂肪酸、高级アルコールなどの油分、水、乳酸およびそのエチルエスチル等の誘導体、ポリエチレングリコール、

特開昭62-19513(3)

グリセリン、ソルビトール等の多価アルコール、エタノール等の低級アルコール、ムコ多糖類、ビロリドンカルボン酸塩等の保湿剤、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、アラビアガム、ポリビニルアルコール等の増粘剤、界面活性剤、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素等を挙げることができ、これらを1種または2種以上混合して使用する。

本発明の養毛剤の剤型は、外用できるものであれば任意の形態であることができる。例えば、ローション、リニメント、乳液等の外用液剤、クリーム、軟膏、バスター、ゼリー、スプレー等の外用半固型剤等を挙げることができる。

本発明の養毛剤には、有効成分であるサイクロスボリン類を0.001～1.0重量%、好ましくは0.01～5重量%の範囲で含有させる。

投与形態

本発明の養毛剤は、皮膚に直接に塗布または散布する経皮投与による投与方法をとる。

本発明の養毛剤の投与量は、年齢、個人差、病

状等によって変化するので明確には規定できないが、一般に人を対象とする場合、サイクロスボリン類の経皮投与量は体重1kgおよび1日当たり、0.0001～1.0kg好ましくは0.001～1kgである。前記の量を1日に1回または2回～4回に分けて投与することができる。

(実施例)

以下、実施例によって本発明による養毛剤の製剤化方法および養毛効果を具体的に説明する。実施例中の%は重量%を表す。

例 1

以下の組成からなるローションを調整した。	
9.5%エタノール	80.0
サイクロスボリンA	0.001
ヒノキチオール	0.01
硬化ヒマシ油のエチレンオキシド	
(4.0モル)付加物	0.5
精製水	19.0
香料および色素	適量

9.5%エタノールに、サイクロスボリンA、ヒノキチオール、硬化ヒマシ油のエチレンオキシド(4.0モル)付加物、香料および色素を加えて、攪拌溶解し、ついで精製水を加えて透明液状のローションを得た。

このローションは、1日1回～4回皮膚に塗散布することができる。

例 2

以下の組成のA相とB相とから、乳液を調整した。

(A相)

ジクロウ	0.5
セタノール	2.0
ワセリン	5.0
スクワラン	10.0
ポリオキシエチレン(1.0モル)	
モノステアレート	2.0
ソルビタンモノオレエート	1.0
ジヒドロサイクロスボリンD	0.5

(B相)

グリセリン	10.0
精製水	69.0
香料、色素および防腐剤	適量
A相およびB相をそれぞれ加熱して溶解し、	
80℃に保つ。両相を混合乳化し、攪拌しながら常温まで冷却して乳液を得た。	

この乳液は、1日1回～4回、皮膚に塗散布することができる。

例 3

以下の組成のA相とB相とから、クリームを調整した。

(A相)

流動バラフィン	5.0
セトステアリルアルコール	5.5
ワセリン	5.5
グリセリンモノステアレート	3.0
ポリオキシエチレン(2.0モル)	
2-オクチルドデシルユーテル	3.0
プロピルバラベン	0.3

(B相)

特開昭52-19513(4)

表 1

被検者の群	試験液の組成
1	サイクロスボリンA 1%含有の70%エタノール溶液
2	コートコフェロールアセテート 1%含有の70%エタノール溶液
3	サイクロスボリンD 1%含有の70%エタノール溶液
(対照)	70%エタノール

イソサイクロスボリンC 10.0
グリセリン 7.0
ジプロピレングリコール 20.0
ポリエチレングリコール 4000 5.0
ヘキサメタクリン酸ソーダ 0.005
精製水 35.695

A相を加熱溶解して70℃に保つ。別にB相を加熱溶解して70℃に保つ。A相中にB相を加えて攪拌し、得られたエマルジョンを冷却してクリームを得た。

このクリームは、1日1回～4回、皮膚に塗布することができる。

被毛効果試験

本発明の被毛剤の被毛作用を調べるために、トリコグラム試験および終毛転換率試験を実施した。両試験において、男性被検者40名ずつを、それぞれ10名ずつの4つの群に分け、各群の被検者ごとに異なる4種の試験液を与えて比較した。

4種の試験液を以下の表1に示す。

前記の各エタノール溶液は、1日2mlを2回に分けて被検者の頭皮に塗布した。

(1) トリコグラム試験

前記の両エタノール溶液の使用前および使用後の抜去毛髪の毛根を顕微鏡下で観察し、毛根の形態から休止期毛根数を計数し、その割合の増減によって両エタノール溶液の被毛効果を比較した。休止期毛根とは、成長の止まった毛の毛根である。脱毛を訴える人は、この休止期毛根の数が正常の人のものよりも多いので、この休止期毛根の減少から被毛効果を評価した。各エタノール溶液の頭

皮への塗布を3ヶ月間継続し、塗布直前および3ヶ月間塗布終了直後に各々抜去した毛髪の毛根を、被検者1名につき60本ずつ調べた。結果を表2に示す。

表2 トリコグラム試験結果

群	有効成分	休止期毛根の割合	被検者の割合	被毛効果の評定
1	サイクロスボリンA	20%以上減少 ±20%	60% 20% 20%	顕著な効果
		20%以上増加	20%	
2	コートコフェロールアセテート	20%以上減少 ±20%	20% 60% 20%	弱い効果
		20%以上増加	20%	
3	サイクロスボリソロ	20%以上減少 ±20%	50% 30% 20%	顕著な効果
		20%以上増加	20%	
4	対照	20%以上減少 ±20%	0% 80% 20%	効果なし

(2) 終毛転換率試験

男性型脱毛症の被検者40名の各々の頭部うぶ毛部位3ヶ所において、前記の各エタノール溶液の塗布前後における、うぶ毛から終毛への転換率

を比較した。終毛とはうぶ毛以外の毛、すなわち長さ1mm以上の毛をいい、うぶ毛から終毛への転換は被毛効果を意味する。各エタノール溶液の塗布直前および3ヶ月間塗布終了直後に、前記の頭部うぶ毛部位を接写写真撮影して転換率を測定した。終毛への転換率は3ヶ所の平均をパーセントで示した。結果を表3に示す。

表3 終毛転換率試験結果

群	有効成分	平均終毛転換率	被毛効果の評定
1	サイクロスボリンA	21.1%	顕著な効果
2	コートコフェロールアセテート	4.0%	弱い効果
3	サイクロスボリソロ	18.4%	顕著な効果
4	対照	1.5%	効果なし

特開昭62-19513(5)

上記結果から明らかなように、サイクロスボリ
ン類の殺毛剤としての効果は若しく、本発明に係
る殺毛剤は優れた殺毛効果をもっている。

特許出願人

株式会社 資生堂

特許出願代理人

弁理士 骨 木 朗

弁理士 西 雄 和 之

弁理士 森 田 遼 一

弁理士 山 口 啓 之

弁理士 西 山 雅 也